

RESOLUCIÓN No. 2024023150 DE 23 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211130990 del 06 de julio de 2021, la señora Lida Constanza Monroy Marín, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad CLINICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A con domicilio en BOGOTÁ - D.C., solicitó concesión de Registro Sanitario para el producto EMFIGOD®, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de CLINICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.

Que mediante auto No. 2023011048 del 25 de octubre de 2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, solicitó a la interesada el cumplimiento de requerimientos relacionados con. Certificado de BPM, presentaciones comerciales, especificaciones de materias primas, especificaciones de producto terminado, artes del material de envase y empaque, inserto.

Que mediante Radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023, la señora Valeria Saldarriaga, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad CLÍNICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C, dio respuesta al Auto de requerimiento.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por las interesadas con radicado No. 20211130990 del 06 de julio de 2021 y como respuesta al auto radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

En aras de dar cumplimiento a la medida cautelar impartida por el Tribunal de Cundinamarca mediante auto de fecha 30 de octubre de 2023 en su artículo primero numeral 2 que establece: *“Priorizar el trámite y resolución de las 27.904 solicitudes de registro de medicamentos que cursan ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, que se encuentran pendientes, a fin de garantizar la disponibilidad en los canales institucionales y comerciales”*.

En consecuencia, se gestionarán los trámites que se encuentran radicados durante la emergencia sanitaria conforme a las excepciones que en su momento fueron establecidas por el Decreto 476 de 2020 artículo 3.

Que mediante radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023, el interesado allegó copia del certificado No. F001/S1/MH/003/2023 emitido por la National Authority Of Medicines And Health Products de Portugal, el cual certifica que el fabricante Bluepharma Industria Farmaceutica S.A. ubicado en Sao Martinho Do Bispo, Coimbra, 3045-016, Portugal, cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de medicamentos no estériles en forma farmacéutica de cápsula dura, basado en una inspección realizada en 2022-05-13 con vigencia por tres años hasta el 2025-05-13.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado No. 20211130990 del 06 de julio de 2021, cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad natural fueron realizados en tres (3) lotes con el fabricante Bluepharma Industria Farmaceutica S.A. ubicado en Sao Martinho Do Bispo, Coimbra, 3045-016, Portugal y material de envase Blíster OPA/ALU/PVC - ALUMINIO, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, y 24 meses, bajo condiciones de temperatura (30°C +/- 2°C) y humedad (75% +/- 5% HR), los cuales soportan el tiempo de vida útil solicitado de veinticuatro (24) meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% H.R.

Que los artes del material de envase y empaque (blíster y caja), allegados mediante radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023, cumplen con los requisitos del Artículo 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión FG 001/2023 allegado mediante radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023, la información corresponde con la información aprobada en el Acta No. 42 de 2011 numeral 3.1.1.7., de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Además, la información técnica que en este se consigna, se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 19.18.0.0. N100, Acta No. 42 de 2011 numeral 3.1.1.7 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos y la documentación allegada por la interesada previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESOLUCIÓN No. 2024023150 DE 23 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO. - Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: EMFIGOD®,
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021486
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES): CLINICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.S. ubicado en la calle 75A No. 61-51 de Bogotá D.C. Colombia.
FABRICANTE(S): Bluepharma Industria Farmaceutica S.A. ubicado en Sao Martinho Do Bispo, Coimbra, 3045-016, Portugal
IMPORTADOR(ES): CLINICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.S. ubicado en la calle 75A No. 61-51 de Bogotá D.C. Colombia.
PRINCIPIO ACTIVO: Cada cápsula dura contiene Fingolimod Clorhidrato equivalente a Fingolimod 0,50 mg
VENTA: Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA: Capsula dura
VIA ADMINISTRACIÓN: Oral
PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja por 28, 30 o 60 cápsulas duras en blíster de Aluminio - OPA/ALU/PVC
INDICACIONES: EMFIGOD está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

NOTA DE

FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**CONTRAINDICACIONES Y
ADVERTENCIAS:**

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones: Uno de los efectos farmacodinámicos básicos de FINGOLIMOD es la reducción, dependiente de la dosis, de la cifra de linfocitos periféricos al 20 – 30% de los valores iniciales a causa del secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Los efectos de FINGOLIMOD sobre el sistema inmunitario pueden incrementar el riesgo de infecciones. Por lo tanto, se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces en los pacientes que presenten síntomas de infección durante la terapia. Como el fingolimod puede tardar hasta dos meses en eliminarse del organismo después de la suspensión del tratamiento, también es necesario vigilar los signos de infección durante dicho período. Los tratamientos antineoplásicos, inmunodepresores o inmuno moduladores deben coadministrarse con cautela debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario. Hay que pedir a los pacientes que reciban FINGOLIMOD que comuniquen los síntomas de infección al médico. Si el paciente contrae una infección grave, se debe considerar la posibilidad de suspender la administración de FINGOLIMOD y, antes de reanudar el tratamiento, se deben sopesar los riesgos y los beneficios de su administración. Al igual que se hace con cualquier otro inmunomodulador, antes de comenzar el tratamiento con FINGOLIMOD es necesario realizar una prueba de anticuerpos contra el virus de la varicela-zóster (VZV) en los pacientes sin antecedentes de varicela ni de vacunación contra dicho virus. Antes de comenzar el tratamiento con FINGOLIMOD, se debe considerar la vacunación contra el VZV de los pacientes que carezcan de los anticuerpos respectivos, tras lo cual será necesario aplazar un mes el inicio del tratamiento para que la vacuna surta efecto.

Vacunas: Las vacunas pueden resultar menos eficaces durante el tratamiento con FINGOLIMOD y hasta dos meses después del mismo. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas elaboradas con microbios vivos.

Edema macular: Se han registrado casos de edema macular, con o sin síntomas visuales, en el 0,4% de los pacientes tratados con FINGOLIMOD 0,5 mg, principalmente en los primeros 3-4 meses de tratamiento. Por consiguiente, se

RESOLUCIÓN No. 2024023150 DE 23 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

aconseja una exploración oftalmológica al cabo de 3-4 meses de tratamiento. Si en algún momento de la terapia con FINGOLIMOD los pacientes refieren trastornos de la vista, se debe efectuar un examen del fondo de ojo, incluida la mácula. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a padecer edemas maculares. No se ha estudiado FINGOLIMOD en pacientes afectados simultáneamente de esclerosis múltiple y diabetes mellitus. Los pacientes con esclerosis múltiple y diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis deben ser objeto de una exploración oftalmológica antes de instaurar la terapia con FINGOLIMOD, así como de exploraciones regulares durante la misma. No se ha evaluado la continuación de FINGOLIMOD en los pacientes con edemas maculares. Antes de tomar la decisión de suspender, o no, la terapia con FINGOLIMOD es necesario considerar los beneficios y riesgos posibles para el paciente.

Bradiarritmia: El inicio del tratamiento con FINGOLIMOD da lugar a una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. La disminución comienza alrededor de una hora después de la primera dosis y alcanza su punto máximo al cabo de 4-5 horas el primer día (día 1). Con la administración continua, la frecuencia cardíaca regresa al valor inicial en el curso de un mes de tratamiento crónico. En los pacientes que reciben 0,5 mg de FINGOLIMOD, dicha disminución de la frecuencia cardíaca, medida a través del pulso, es de 8 latidos por minuto en promedio. Rara vez se ha observado una frecuencia cardíaca inferior a 40 latidos por minuto. Los pacientes aquejados de bradicardias eran generalmente asintomáticos, pero algunos presentaban síntomas leves o moderados, como mareos, cansancio, palpitaciones, que desaparecieron durante las primeras 24 horas de tratamiento. El inicio del tratamiento con FINGOLIMOD se ha asociado con retrasos de la conducción auriculoventricular, casi siempre en la forma de bloqueos auriculoventriculares de primer grado (prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma). Se han observado bloqueos auriculoventriculares de segundo grado, que por lo general eran bloqueos de Mobitz de tipo I (Wenckebach), en menos del 0,5% de los pacientes que recibieron FINGOLIMOD 0,5 mg. Los trastornos de la conducción fueron usualmente transitorios, asintomáticos, no requirieron tratamiento y se resolvieron en las primeras 24 horas de tratamiento. FINGOLIMOD no se ha estudiado en pacientes con frecuencia cardíaca en sedestación inferior a 55 latidos por minuto, ni tampoco en los que reciben un tratamiento simultáneo con betabloqueantes o tienen antecedentes de síncope. Al comenzar un tratamiento con FINGOLIMOD en tales pacientes, se recomienda someterlos a observación durante un período de 6 horas después de la primera dosis. FINGOLIMOD tampoco se ha estudiado en pacientes con bloqueos auriculoventriculares de grado segundo o mayor o con síndrome de disfunción sinusal, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. El uso de FINGOLIMOD en tales pacientes debe basarse en una consideración general de los riesgos y los beneficios y exige una observación cuidadosa al principio del tratamiento, pues cabe la posibilidad de que ocurran alteraciones rítmicas graves. Si aparecen síntomas vinculados a la bradiarritmia después de la dosis, se debe instaurar un tratamiento adecuado, si procede, y es necesario someter a observación al paciente hasta que los síntomas desaparezcan. FINGOLIMOD no se ha estudiado en pacientes con arritmias que necesitan tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia (como la quinidina o la procainamida) o de clase III (como la amiodarona o el sotalol). Los antiarrítmicos de clase Ia y III se han asociado a casos de taquicardia ventricular en entorchado (torsades de pointes) en los pacientes con bradicardia. Como el inicio del tratamiento con FINGOLIMOD deriva en una disminución de la frecuencia cardíaca, FINGOLIMOD no debe administrarse simultáneamente con dichos fármacos. Si el tratamiento con FINGOLIMOD se interrumpe más de dos semanas podrían repetirse los efectos en la conducción auriculoventricular y la frecuencia cardíaca al reanudarlo, en cuyo caso valen las mismas precauciones que se aplican al principio de la administración.

Función hepática: En los ensayos clínicos, se registraron cifras de transaminasas hepáticas tres veces mayores (o más de tres veces mayores) en el 8,5% de los pacientes tratados con FINGOLIMOD 0,5 mg y se suspendió la administración del medicamento cuando la elevación era superior al quintuplo del valor de referencia. La repetición de las elevaciones de las transaminasas hepáticas tras una nueva

RESOLUCIÓN No. 2024023150 DE 23 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

exposición al medicamento en algunos pacientes permite sospechar una relación con el fármaco. En los pacientes con síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, ictericia u orina oscura idiopáticos, es necesario valorar las enzimas hepáticas, y si se confirma la presencia de una lesión hepática significativa, se debe suspender el tratamiento con FINGOLIMOD. Aunque no existen datos para afirmar que los pacientes aquejados de hepatopatías sean más propensos a presentar cifras elevadas en las pruebas de la función hepática al recibir FINGOLIMOD, se debe tener cautela a la hora de utilizar FINGOLIMOD en los pacientes con antecedentes de hepatopatías graves.

Suspensión definitiva del tratamiento: Si se ha tomado la decisión de suspender definitivamente el tratamiento con FINGOLIMOD, es necesario que el médico esté al tanto de que el FINGOLIMOD permanece en la sangre y que ejerce efectos farmacodinámicos, como la disminución de la cifra de linfocitos, hasta dos meses después de la última dosis. La cifra de linfocitos suele normalizarse en el curso de 1-2 meses tras la suspensión del tratamiento. La instauración de otras terapias durante este período causará una exposición concomitante al FINGOLIMOD. El uso de inmunodepresores inmediatamente después de suspender el tratamiento con FINGOLIMOD puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunitario, de modo que es necesario tener precaución.

OBSERVACIONES:

Medicamento esencial. Las contraindicaciones, precauciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote.

El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de materias prima y producto terminado de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro Sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el Registro Sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA ÚTIL:	24 meses a partir de la fecha de fabricación
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	CONSERVESE A NO MÁS DE 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
EXPEDIENTE No.:	20205780
RADICACIÓN No.:	20211130990

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño autorizado para las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario, los bocetos del material de envase y empaque (caja y blíster), allegados mediante radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023 y en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR el inserto versión FG 001/2023 allegados mediante radicado No. 20231341250 de 27 de diciembre de 2023.

ARTÍCULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural en tres lotes de escala industrial hasta veinticuatro (24) meses en condiciones de Temperatura y humedad ($75\% \pm 5\%HR$ y $30^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$). Por lo tanto, se recuerda al interesado que debe continuar con lotes industriales los estudios de estabilidad (On-going) como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024023150 DE 23 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO QUINTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado del titular del registro sanitario, del contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente a la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011.

ARTÍCULO SEXTO. - La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 23 de Mayo de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: sgomezf, Técnico: dbelalcazarj Revisó: cordina_medicamentos